

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

Машина С.Ю., Покидышев Д.А., *Марков Х.М.,
Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.

*НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, г. Москва,
НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, г. Москва

Введение

Дисфункция эндотелия при гипертензии в значительной степени связана с абсолютным или относительным дефицитом эндотелиального NO, который может быть обусловлен снижением синтеза NO эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) (1), инактивацией NO свободными радикалами (2) и/или ослаблением действия NO на гладкую мышцу (5). Наряду с другими факторами, такими как, например, усиление синтеза эндотелиальных констрикторных факторов (6), дефицит эндотелиального NO приводит к преобладанию вазоконстрикторных реакций над вазодилаторными и способствует прогрессированию гипертензии.

Поиск путей предупреждения и лечения гипертензии представляет собой важнейшую задачу современной патофизиологии и клинической медицины. В настоящее время существует большое количество гипотензивных лекарственных препаратов, в том числе и доноров NO, компенсирующих дефицит эндогенного NO. Однако фармакотерапия при гипертензии часто носит симптоматический характер и не всегда восстанавливает нормальные эндотелийзависимые реакции (4). Поэтому большой интерес вызывают такие воздействия, которые направлены на нормализацию эндогенной продукции NO. Как показали исследования последних лет, одним из наиболее эффективных средств стимулирования синтеза NO является дозированная адаптация организма гипоксия (3).

Цель настоящей работы состояла в сопоставлении антигипертензивной эффективности у предрасположенных к инсульту спонтанно-гипертензивных крыс (SHRSP) фармакологической компенсации дефицита эндотелиального NO путем курсового введения донора NO и нефармакологического стимулирования синтеза эндотелиального NO с помощью адаптации к гипоксии.

Материалы и методы исследований

Системное артериальное давление (АД), измеряли у ненаркотизированных крыс непрямой бескровным методом на хвостовой артерии. Эндотелийзависимое расслабление изолированной аорты вызывали аце-

тилхолином на фоне сокращения, вызванного норадреналином, и определяли в % от величины сокращения.

В качестве донора NO использовали динитрозильный комплекс железа (ДНКЖ), который вводили в дозе 170 мкг/кг, в/б, 1 раз в 4 дня в течение 40 дней. Введение ДНКЖ начинали у SHRSP и WKY в возрасте 5-6 недель, который соответствует ранней гипертензивной стадии у SHRSP. Животных брали в эксперимент через 24 часа после последней инъекции ДНКЖ.

Адаптация к гипоксии проводилась в гипобарической барокамере при разрежении воздуха, соответствующем 4000 м над уровнем моря. В 1-ый день продолжительность сеанса адаптации составляла 10 минут, на 2-ой – 20 мин, на 3-й – 30 мин, далее продолжительность сеанса увеличивалась на 30 мин. в день и достигала 5 часов к 10-му сеансу. Все остальные сеансы длились по 5 часов. Полный курс адаптации состоял из 40 ежедневных сеансов. Адаптацию к гипоксии SHRSP и WKY начинали в возрасте 5-6 недель

Результаты и их обсуждение

У SHRSP в ходе развития гипертензии АД повышалось со 136 ± 3 мм рт. ст. на ранней гипертензивной стадии до 216 ± 7 мм рт. ст. на стадии сформировавшейся гипертензии. У SHRSP, получивших курс инъекций ДНКЖ, АД составляло 168 ± 17 мм рт. ст. ($p < 0,05$). У нормотензивных крыс Вистар-Киото (WKY) курсовое введение ДНКЖ изменений АД практически не вызвало ($124 \pm 3,2$ vs. $113 \pm 2,5$ мм рт. ст. до и после курса ДНКЖ, соответственно).

Эндотелийзависимое расслабление изолированной аорты у контрольных SHRSP в возрасте 14-15 недель составляло $20,6 \pm 2,3\%$. Введение ДНКЖ на этот показатель практически не повлияло; после окончания курса инъекций эндотелийзависимое расслабление составляло $27 \pm 7,3\%$ ($p > 0,05$).

Адаптация существенно замедляла прирост АД у спонтанно-гипертензивных крыс и практически не оказывала влияния на АД у нормотензивных крыс WKY. У взрослых SHRSP, адаптированных к гипоксии, давление повысилось только до 156 ± 3 мм рт. ст.

Эндотелийзависимое расслабление изолированной аорты у SHRSP на предгипертензивной стадии было несколько уменьшено по сравнению с WKY того же возраста ($28,0 \pm 4,2\%$ и $38,5 \pm 5,2\%$, соответственно, $p < 0,05$). Адаптация не только предупредила прогрессирующее уменьшение эндотелийзависимого расслабления, но даже в значительной степени нормализовала этот показатель. У неадаптированных SHRSP в возрасте 13-14 недель эндотелийзависимое расслабление аорты составило $16 \pm 2\%$, а у адаптированных – $32 \pm 3\%$, $p < 0,05$). Адаптация к гипоксии не влияла на эндотелийзависимое расслабление аорты WKY

(42±5% и 45±5% у адаптированных и неадаптированных WKY, соответственно).

Для оценки стимулирующего эффекта адаптации к гипоксии на продукцию NO в организме спектрофотометрическим методом определяли суточную экскрецию с мочой стабильных метаболитов NO нитратов и нитритов. У SHRSP в возрасте 5-6 недель продукция NO достоверно не отличалась от WKY. С возрастом, по мере формирования гипертензии у SHRSP происходило достоверное снижение продукции NO ($0,47 \pm 0,062$ по сравнению с $0,17 \pm 0,023$ мкмоль/сут., $p < 0,05$), которого не наблюдалось у WKY ($0,43 \pm 0,067$ по сравнению с $0,32 \pm 0,060$ мкмоль/сут., $p > 0,05$). Адаптация к гипоксии достоверно увеличивала экскрецию нитратов и нитритов у крыс обеих линий, причем у адаптированных SHRSP этот показатель практически не отличался от такового у нормотензивных крыс того же возраста.

Таким образом, стимулирование синтеза NO является одним из механизмов антигипертензивного эффекта адаптации к гипоксии. При этом антигипертензивный и вазопротекторный эффект адаптации выражен в большей степени, чем эффект донора NO ДНКЖ. В отличие от адаптации к гипоксии, курсовое введение ДНКЖ, хотя и приводит к снижению АД у SHRSP, но не оказывает нормализующего действия на эндотелийзависимое расслабление сосудов. Это объясняется тем, что свободный NO обладает гипотензивным действием, независимо от источника этого NO, тогда как эндотелийзависимое расслабление может быть обусловлено только эндогенным NO, образующимся из L-аргинина в результате активации эндотелиальной NO-синтазы. В целом полученные данные свидетельствуют о преимуществе нефармакологического метода стимулирования эндогенного синтеза NO над введением экзогенного фармакологического источника NO для коррекции дисфункции эндотелия при гипертензии.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 00-04-48485, 00-04-48808 и 01-04-48699) и Московского комитета по науке и технологии (грант 1-1-133).

Литература

1. Chou T.C., Yen M.H., Ding Y.A. Alterations of nitric oxide synthesis with aging and hypertension in rats // *Hypertension*. - 1998. V.31. P.643-648.
2. Grunfeld S., Hamilton C.A., Mesaros S., McClain S.W., Dominiczak A.F., Bohr D.F., Malinski T. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats // *Hypertension*. - 1995. - V.26. - P.854-857.

3. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Smirin B.V., Mashina S.Yu., Saltykova V.A., Vanin A.F. Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia // Nitric Oxide. - 1999. - V.3. - P.393-401.
4. Panza J.A., Quyyumi A.A., Epstein S.E. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - V.21. - P.1145-
5. Shchepiiev A.I., Parshikov A.V., Stefanov A.V. Evidence for the involvement of protein kinase C in depression of endothelium-dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats // Vasc. Res. - 1998. - V.35. - P.325-331.
6. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Hypertens. - 1996. - V.14. Suppl. 5. - P.S83-S93.

НАРУШЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

**Мойбенко А.А., Юзькив М.Я., Азаров В.И., Даценко В.В.,
Коцюрба А.В.**

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев

Введение

Несмотря на очевидность структурных и функциональных нарушений эндотелия при остром инфаркте миокарда роль эндотелий-зависимых факторов регуляции и в частности системы оксида азота (NO) в патогенезе этого заболевания остается окончательно невыясненной. По данным одних авторов (1,2) ингибирование синтеза NOотягчает течение ишемии миокарда, а его активация эффективно уменьшает ишемическое повреждение сердца (3,4,5). С другой стороны существует мнение, что ингибирование продукции NO облегчает течение острой ишемии (6) либо не влияет на развитие патологического процесса.

В связи с этим целью нашей работы явилось определение роли и возможных механизмов участия системы NO в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений и компенсаторных реакций при ишемии и реперфузии миокарда.

Материалы и методы исследований

Эксперименты проведены на наркотизированных собаках весом 15-25 кг под хлоралозо-уретановым наркозом (0,07 и 0,7 г/кг, соответственно). Использовалась новая модель локальной ишемии (1,5 часа) и